

AC

⑩日本国特許庁(JP)

⑪特許出願公告

⑫特許公報(B2) 昭57-4345

⑬Int.Cl.³
A 61 J 3/07
A 61 K 9/48

識別記号

庁内整理番号

6580-4C
7057-4C

⑭公告 昭和57年(1982)1月26日

発明の数 1

(全4頁)

1

⑮硬質ゼラチンカプセル

⑯特 願 昭51-66914

⑰出 願 昭51(1976)6月7日

公 開 昭52-151724

⑱昭52(1977)12月16日

⑲発 明 者 坂上嘉一

奈良市千代ヶ丘3丁目4-3

⑳発 明 者 作間豊

高槻市川添1丁目13-9

㉑出 願 人 武田薬品工業株式会社

大阪市東区道修町2丁目27番地

㉒代 理 人 弁理士 松居祥二

㉓引用文献

特 公 昭41-7238(JP, B1)

特 開 昭48-28621(JP, A)

㉔特許請求の範囲

1 0.01~5重量%のベンガラおよび0.1~5重量%の酸化チタンを均一に分散させてなる着色された硬質ゼラチンカプセル。

発明の詳細な説明

本発明は安全性に優れ、かつ安定性の良い着色された硬質ゼラチンカプセルに関する。

従来、硬質ゼラチンカプセルには誤投与の防止、商品価値の向上、薬剤製造時における他剤の混入防止等の目的で着色が行なわれ、その着色剤としては合成タール系色素が汎用されてきた。しかしながら、合成タール系色素には人体への安全性に懸念を持たれるものが多く、人体投与を目的とするカプセル等への使用は好ましくない。タール系色素に代るものとして天然有機色素の利用も検討されているが、天然有機色素は一般にpH、光、熱などに対する安定性が悪いという欠点を有している。

従って、現在人体に対して安全で安定性に優れ、しかも視覚的に良好な色調を有する着色硬質ゼラ

2

チンカプセルを得ることは非常に困難な状況にある。

そこで本発明者らは上記問題に鑑み鋭意研究の結果、着色剤としてベンガラと酸化チタンを一定の濃度範囲で共用することにより良好な色調を呈するカプセルが得られることを見出し、さらに研究を重ねて本発明を完成した。

すなわち、本発明は0.01~5重量%のベンガラおよび0.1~5重量%の酸化チタンをを均一に分散させてなる着色された硬質ゼラチンカプセルに関するものである。

上記のベンガラは三二酸化鉄を主成分とするものであり、各種の市販品を適宜用いることができるが、なかでも三二酸化鉄の含量が98%以上で微粒子のものが好ましい。ベンガラの使用量は最終製品の硬質ゼラチンカプセルにおけるベンガラの成分割合が0.01~5重量%、好ましくは0.05~3重量%、とりわけ好ましくは0.1~0.5重量%になるように添加する。

酸化チタンも一般の市販品を用いてよく、その使用量は最終製品のカプセルにおける成分割合が0.1~5重量%、好ましくは0.5~3重量%になるように添加する。

ベンガラおよび酸化チタンの添加は、これらの物質を硬質カプセル製造用のゼラチン溶液へ均一に分散することによって行われる。添加の順序等は特に限定されず、たとえばベンガラと酸化チタンの混合懸濁液を調製してからゼラチン溶液へ加える方法、酸化チタンをゼラチン溶液へ分散させてからベンガラを加える方法などがあげられる。ベンガラおよび酸化チタンをゼラチン溶液に均一に分散させるためには自体公知の種々の攪拌、分散方法および装置が適宜用いられる。この場合、ベンガラは酸化チタンとの共用により極めて良好、均一に分散させることができ、しかも優れた色調を呈する。なお、上記の配合にあたっては当該物質の他にカラメルなどの比較的安定な天然有機色

3

素などと組合せることも可能であり、また適当な安定化剤、分散剤、香料、甘味剤、可塑剤、保存剤などの併用も勿論可能である。かくして着色された硬質カプセル製造用のゼラチン溶液は従来公知のカプセル製造法により硬質ゼラチンカプセルに成型加工することができる。なお、本発明にいう硬質ゼラチンカプセルは第8改正日本薬局方において定義される硬カプセルと同様の意味を有するものとする。

かくして得られる本発明の硬質ゼラチンカプセルは通常、黄ーピンクー赤ー紫色系統の視覚的に極めて良好な色調を呈し、しかもこの色調は物理的、化学的に非常に安定である。カプセルの色調は使用するベンガラの種類、グレード、添加量および酸化チタンとの配合割合等により適宜調節することが可能である。さらに本発明のカプセルは従来のタール系色素によつて着色されたものと比較して人体に対する安全性に優れており、医薬品、食品その他の広範囲の用途において極めて有用なものである。

実施例 1

下記処方によりベンガラと酸化チタンをマイクロイダーを用いて水に分散し、粘度調節したゼラチン水溶液に撹拌しながら添加して均一に分散させる。これを常法により硬質カプセルに自動成型する。

得られたカプセルはベンガラのグレードまたはベンガラと酸化チタンの添加量により種々の良好

4

な色調を呈する。下記第1表のカプセルの数例について、その色調をカラー・ハーモニー・マニュアル第3版 (Color Harmony Manual, Third Edition, Container Corporation of America 発行) によるカラー番号 (Martin-Senour Number) で表示すると、たとえば酸化チタン2%でベンガラD 0.05%の場合は Δ 12001、酸化チタン0.5%でベンガラD 0.2%の場合は Δ 11408、酸化チタン2%でベンガラM 0.1%の場合は Δ 11206、酸化チタン2%でベンガラM 0.5%の場合は Δ 11230、酸化チタン0.5%でベンガラM 0.01%の場合は Δ 10801である。また、安定性は各試製品とも全く問題ない。

○ 処 方

第 1 表

	酸化チタン (重量%)	ベンガラ (重量%)
ベン ガ ラ D	2	0.01, 0.05, 0.1, 0.2, 0.5
	0.5	同 上
ベン ガ ラ M	2	同 上
	0.5	同 上

ベンガラ：森下ベンガラ梯製（以下同様）

酸化チタン：石原産業梯製（以下同様）

重量%は製品カプセル全量に対する割合（以下同様）

○ 安定性

第 2 表

	酸化チタン (重量%)	ベンガラ (重量%)	40℃ RH 71% 4週間	50℃ 4週間	2.5 KW キヤノンランプ 10時間
ベン ガ ラ D	2	0.1	変化なし	変化なし	変化なし
	2	0.5	同上	同上	同上
	0.5	0.2	同上	同上	同上
ベン ガ ラ M	2	0.1	同上	同上	同上
	2	0.5	同上	同上	同上
	0.5	0.2	同上	同上	同上

RH：相対湿度

5

実施例 2

ベンガラのグレードを2種混合し、下記の処方で実施例1と同様にカプセルを調製した。

得られたカプセルの色調は良好で安定性にも問題はない。

○処 方

第 3 表

ベンガラH (重量%)	ベンガラM (重量%)	酸化チタン (重量%)
0.1	0.3	0.5

○安定性

第 4 表

40℃, PH7.1% 4週間	50℃ 4週間	25KW ^ワ セノンテブ 10時間
変化なし	変化なし	変化なし

実施例 3

10倍に希釈したカラメル溶液をゼラチン溶液に加えた後ベンガラ-酸化チタン分散液を添加し、常法により硬質カプセルに成型する。

得られたカプセルは良好な色調を呈し、安定性はカラメルの量に関係なく優れている。

○処 方

第 5 表

	ベンガラM (重量%)	カラメル (重量%)	酸化チタン (重量%)
①	0.5	0.5	2
②	0.2	1.0	3

○安定性

第 6 表

	40℃, RH7.1% 4週間	50℃ 4週間	25KW ^ワ セノンテブ 10時間
	変化なし	変化なし	変化なし
②	同上	同上	同上

試験例

(1) ゼラチンフィルムシートの光線透過率

実施例1と同様にして下記量のベンガラおよ

6

び酸化チタンを含むゼラチン溶液を調製し、これを常法により厚さ0.1mmのゼラチンフィルムシートに成型した。分光光度計を用いて各シートの透過率を測定した結果を下記第7表に示す。なお、透過率は酸化チタンのみを添加したシートを対照(透過率100%)として測定した。

第 7 表

フィルムシートの透過率(%)

酸化チタン (重量%)	ベンガラ (重量%)	光 波 長		
		300mμ	400mμ	500mμ
1.76	0	100%	100%	100%
1.76	0.1	27	36	40

第7表によると、酸化チタンのみ添加したシートに比較して、極めて少量のベンガラ添加で著しい透過率の低下が見られ、遮光性が大巾に改善されている。

20 (2) カプセルの光線透過率

実施例1と同様にしてゼラチンカプセル(局方3号カプセル)を製造し、分光光度計でその透過率を測定した。酸化チタンもベンガラも添加しないで製造した透明カプセルを対照(透過率100%)として用い、比較用の従来品としてはタール系色素(赤色3号2.5%, 青色1号0.013%, 黄色4号0.015%)と酸化チタン(0.88%)を添加したカプセルを使用した。

第 8 表

カプセルの光線透過率(%)

カ プ セ ル	光 波 長		
	600mμ	700mμ	800mμ
無添加(無着色)	100%	100%	100%
タール系色素+酸化チタン	6	11	18
ベンガラ(0.1%)+ 酸化チタン(1.76%)	0.7	2	3.5
ベンガラ(0.2%)+ 酸化チタン(2.34%)	0.4	0.7	2

上記第8表から明らかなように、本発明のカプセルは、無着色のカプセルに対してはもちろん、タール系色素を使用したカプセルに比較し

7

8

ても透過率が小さく、遮光性に優れている。

(3) カプセル内容物の安定性

実施例1と同様にしてベンガラ(0.1%)と酸化チタン(1.76%)を含有するゼラチンカプセル(局方2号)を製造した。これにコバマ*5

* ミドの1000倍希釈粉末(補酵素型ビタミンB₁₂)30.0mgを充填し、室内散乱光下に放置して経時的に二点吸光度法によりコバミド含量を測定した。比較対照用としては、酸化チタン(1.76%)のみ添加したカプセルを用いた。

第 9 表

カプセル	含 量 (%)				
	充填時	0.5 カ月後	1 カ月後	2 カ月後	3 カ月後
酸化チタンのみ (1.76%)	100	95.1	91.6	84.3	68.1
ベンガラ+酸化チタン (0.1%) (1.76%)	100	99.2	95.4	92.3	82.4

上記第9表から明らかなように、本発明のカプセルは、酸化チタンのみ添加したカプセルに比較して、内容物の経時的安定性に優れている。

比較例

ゼラチンフィルムシートの光線透過率

実施例1と同様にして下記量のベンガラおよび20酸化チタンを含むゼラチン溶液と酸化チタンの代りに炭酸カルシウムを用いたゼラチン溶液を調製し、これを常法により厚さ0.1mmのゼラチンフィルムシートに成型した。分光光度計を用いて各シートの透過率を測定した結果を下記第10および2511表に示す。なお、透過率は添加物を加えないゼラチンシートを対照(透過率100%)として測定した。

第 10 表

フィルムシートの透過率(%)

ベンガラ-酸化チタン〔光波長500mμ〕

ベンガラ TiO ₂ (重量%) (重量%)	0.1	0.5	1.0	3.0
0	8.7	4.2	1.6	0.3
0.5	3.0	6	7	0.2

ベンガラ TiO ₂ (重量%) (重量%)	0.1	0.5	1.0	3.0
1.5	5.5	2.5	2	0.1
3.0	0.2	0.1	0.1	0.1

第 11 表

フィルムシートの透過率(%)

ベンガラ-炭酸カルシウム〔光波長500mμ〕

ベンガラ CaCO ₃ (重量%) (重量%)	0.1	0.5	1.0	3.0
0	8.7	4.2	1.6	0.3
0.5	8.4	5.2	2.7	1.3
1.5	7.2	5.4	2.1	2.9
3.0	4.9	3.9	2.8	0.9

上記第10および11表から明らかなように、ベンガラと酸化チタンの組合せは、ベンガラと炭酸カルシウムの組合せに比較して顕著に光線透過率が低下しており、遮光性に優れている。